

Docket No.: G5005.0026
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Jorg Kowalczyk, et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: N/A

For: METHOD OF PRODUCTION OF AN
ISOMAL TULOSE-CONTAINING
ENTERAL NUTRIENT

Examiner: Not Yet Assigned

CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

MS Patent Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:

Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign applications filed in the following foreign countries on the dates indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Germany	102 48 515.1	October 17, 2002
Germany	102 51 648.0	October 30, 2002
Germany	103 10 648.0	March 12, 2003

Application No.: Not Yet Assigned

Docket No.: G5005.0026

In support of this claim, a certified copy of each said original foreign application is filed herewith.

Dated: October 10, 2003

Respectfully submitted,

By 

Jeremy A. Cubert

Registration No.: 40,399

DICKSTEIN SHAPIRO MORIN &
OSHINSKY LLP

1177 Avenue of the Americas
41st Floor

New York, New York 10036-2714
(212) 835-1400

Attorney for Applicant



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 48 515.1

Anmeldetag: 17. Oktober 2002

Anmelder/Inhaber: SÜDZUCKER Aktiengesellschaft
Mannheim/Ochsenfurt, Mannheim/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung einer Isomaltulose-
haltigen Enteralnahrung

IPC: A 23 L 1/29

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 11. September 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jenssen', with a date stamp '11.09.03' below it.

Gleiss & Große

Patentanwälte · Rechtsanwälte
European Patent Attorneys
European Trademark Attorneys

Intellectual Property Law
Technology Law

Leitzstraße 45
D-70469 Stuttgart
Telefon: +49 (0)711 99 3 11-0
Telefax: +49 (0)711 99 3 11-200
E-Mail: office@gleiss-grosse.com
Homepage: www.gleiss-grosse.com

Dr. jur. Alf-Olav Gleiss · Dipl.-Ing. · PA
Rainer Große · Dipl.-Ing. · PA
Dr. Andreas Schrell · Dipl.-Biol. · PA
Torsten Armin Krüger · RA
Nils Heide · RA
Armin Eugen Stockinger · RA
Georg Brisch · Dipl.-Ing. · PA
Erik Graf v. Baudissin · RA

PA: Patentanwalt · European Patent Attorney
European Trademark Attorney

RA: Rechtsanwalt · Attorney-at-law · Admitted for
Representation at the EU-Trademark Office (OHIM), Alicante

In cooperation with
Shanghai Zhi Xin Patent Agency Ltd.
Shanghai · China

Patentanmeldung

Verfahren zur Herstellung einer Isomaltulose-haltigen Enteralnahrung

SÜDZUCKER AG
MANNHEIM/OCHSENFURT
Maximilianstraße 10

68165 MANNHEIM

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Enteralnahrung, insbesondere einer Enterallösung oder -suspension.

- 5 Eine Enteralnahrung ist eine Nahrung, die entweder oral oder gastrointestinal dem Patienten oder Konsumenten zugeführt wird, ohne dass im Mund- und Rachenraum des Nutzers ein Nahrungsaufschluss stattgefunden hat. Enteralnahrungen liegen aus diesem
- 10 Grund in der Regel in Form von Lösungen oder auch Suspensionen vor und finden sowohl bei Menschen als auch bei Tieren Verwendung. Üblicherweise enthalten Enteralvollnahrungen Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißkomponenten sowie häufig Zusatzstoffe, zum Bei-
- 15 spiel zur Erhöhung ihrer Stabilität oder zur Geschmacksverbesserung. Ihre Herstellung umfasst in der Regel Pasteurisier-, Homogenisier- und Sterilisierungsschritte unter Einsatz höherer Temperaturen und Drücke.
- 20 Aus der US 4,497,800 ist eine Enteralvollnahrung bekannt. Die dort beschriebene Enterallösung weist einen niedrigen pH-Wert auf und ist demgemäß mikrobiell recht stabil. Als nachteilig erweist sich jedoch eine recht hohe Osmolalität und die Notwendig-
- 25 keit Emulgatoren hinzu geben zu müssen.

Aus der EP 0 126 666 A ist eine weitere Enteralnahrung bekannt, die sich allerdings durch einen bitteren Geschmack auszeichnet.

Aus der US 4,959,350 ist eine flüssige Enteralnahrung mit ebenfalls geringem pH-Wert bekannt, die sich durch einen verbesserten Geschmack auszeichnet. Zur Erzielung mikrobieller Stabilität wurde
5 die Lösung bei 85°C für 4 Sekunden pasteurisiert.

Den vorgenannten Enteralnahrungen ist gemeinsam, dass diese aus ernährungsphysiologischer Sicht verbesserungsfähig sind. Hinzu kommt, dass die bekannten Verfahren zur Herstellung von Enterallösungen
10 aufgrund der zur Pasteurisierung und Sterilisierung eingesetzten Prozessbedingungen häufig einen Abbau von in der Enteralnahrung befindlichen Komponenten bewirken. In der Folge nimmt der Patient einerseits zu wenig der betreffenden, erwünschten Substanz und
15 andererseits zuviel an unerwünschten Abbauprodukten, zum Beispiel Produkten der Maillard-Reaktion, auf.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher das technische Problem zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung einer Enteralnahrung, insbesondere Enterallösung oder -suspension, bereitzustellen, das die
20 vorgenannten Nachteile überwindet, insbesondere zur technisch einfachen und kostengünstigen Bereitstellung einer ernährungsphysiologisch besonders wertvollen vorteilhaften, keimfreien oder keimreduzierten Enteralnahrung führt.
25

Die vorliegende Erfindung überwindet das ihr zugrundeliegende technische Problem durch die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung einer
30 Isomaltulose-haltigen Enteralnahrung, insbesondere Enterallösung oder Enteralsuspension, umfassend die

Schritte (a) Bereitstellen der Ausgangskomponenten Wasser, Fett, Stickstoff-haltige Komponente und Kohlenhydratkomponente, insbesondere Isomaltulose, (b) das anschließende Homogenisieren der bereitgestellten Ausgangskomponenten und (c) das anschließende Pasteurisieren der Ausgangskomponenten für 10 bis 30 Sekunden bei Temperaturen $\geq 135^{\circ}\text{C}$, vorzugsweise 135°C bis 137°C . Selbstverständlich kann die Reihenfolge der Schritte (b) und (c) vertauscht werden, das heißt das Verfahren betrifft in einer solchen Ausgestaltung ein Verfahren mit der Abfolge der Schritte (a) Bereitstellen der Ausgangskomponenten, (c) Pasteurisieren der bereitgestellten Ausgangskomponenten unter den genannten Bedingungen und (b) das anschließende Homogenisieren der pasteurisierten Ausgangskomponenten.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter einer Enteralnahrung insbesondere eine keim-reduzierte, im Wesentlichen keimfreie oder keimfreie Enterallösung oder Enteralsuspension verstanden, die für die perorale oder gastrointestinale (Sondennahrung) Ernährung des menschlichen oder tierischen Körpers geeignet ist. Keime sind mikrobielle Organismen oder Vermehrungsprodukte solcher oder anderer Organismen, insbesondere Pilze, Sporen, Hefen, Bakterien, Bazillen, Protozoen, Algen, Flechten, Cyanobakterien etc. Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung wird unter Pasteurisieren ein hitzeverursachtes Abtöten von speziellen Keimarten und Viren verstanden, wobei vollständige Keim- und Virenfreiheit nicht erreicht wird. Unter Sterilisieren, insbesondere Autoklavieren, wird ein auf das vollständige Abtöten von Keimen und Viren

gerichtetes Verfahren verstanden, welches sich in der Regel eines Erhitzens auf über 100°C bedient.

Die Erfindung sieht also die Bereitstellung einer Enteralnahrung vor, die neben den, zum Beispiel für
 5 eine Vollernährung notwendigen, Nahrungsmittelkomponenten Wasser, Fett und Stickstoff-haltige Komponente als Kohlenhydratkomponente Isomaltulose (auch als Palatinose bezeichnet) enthält. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung
 10 liegt neben der Isomaltulose kein weiteres Kohlenhydrat, insbesondere kein weiterer Zucker, in der Enteralnahrung vor. Isomaltulose ist in dieser Ausführungsform die einzige, alleinige Kohlenhydratkomponente, insbesondere der einzige Zucker, in der
 15 Enteralnahrung. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann jedoch auch vorgesehen sein, dass Isomaltulose zusammen mit anderen Kohlenhydraten, zum Beispiel Zuckern wie Glucose, Fructose, Invertzucker, Lactose, Maltose, Trehalulose, Maltodextrine,
 20 Pektin, Saccharose, Stärke, hydrolysierte Stärke, oder Zuckeraustauschstoffen wie Isomalt oder anderen Zuckeralkoholen, wie Lycasin, Mannit, Sorbit, Xylit, Erythrit, Maltit, Lactit, 1,6-GPS (6-O- α -D-Glucopyranosyl-D-sorbit), 1,1-GPM (1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-mannit) oder 1,1-GPS (1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-sorbit) etc. vorliegt. In letztgenannter Ausführungsform ist erfindungsgemäß besonders bevorzugt vorgesehen, dass die Isomaltulose einen Teil der üblicherweise in einer kommerziell
 30 erhältlichen Enteralnahrung vorhandenen Kohlenhydratkomponente, insbesondere ≥ 30 , ≥ 40 , ≥ 50 , ≥ 60 , ≥ 70 , ≥ 80 , ≥ 90 oder ≥ 95 Gew.-% (bezogen auf Trocken-

substanz aller Kohlenhydratkomponenten in der Enteralnahrung) ersetzt.

Die Erfindung sieht insbesondere vor, als Kohlenhydratkomponente allein Isomaltulose oder in wesentlichen Anteilen in der Enteralnahrung einzusetzen und die Isomaltulose-haltigen Ausgangskomponenten für 10 bis 30 Sekunden bei Temperaturen von mindestens 135°C, insbesondere 135°C bis 137°C, zu pasteurisieren. Durch das Einhalten dieser Rezeptur und Pasteurisierungsbedingungen wird überraschenderweise ein besonders hoher Isomaltulosegehalt in der gebrauchsfertigen homogenisierten Enteralnahrung erhalten. Die auf diese Art und Weise schonend, gleichwohl aber keimfrei oder keimreduziert erhaltene Enteralnahrung zeichnet sich in besonders vorteilhafter Weise durch eine hohe Lagerstabilität, eine hohe mikrobielle Stabilität und gute organoleptische Eigenschaften aus und weist einen angenehmen süßen Geschmack auf. Darüber hinaus wird Isomaltulose lediglich von den Glucosidasen der menschlichen Dünndarmwand verzögert gespalten, wobei die resultierenden Abbauprodukte Glucose und Fructose resorbiert werden, so dass Isomaltulose Insulin-abhängig verwertet wird. Aufgrund des erst im Dünndarmbereich beginnenden verzögerten Isomaltulose-Abbaus eignet sich die Isomaltulose besonders, um den oxidativen Metabolismus des Patienten kontinuierlich und über einen langen Zeitraum aufrechtzuerhalten. Die vorliegende Enteralnahrung eignet sich also hervorragend als „slow release“-Nahrung, also Nahrung mit verzögerter, kontinuierlicher Kohlenhydratfreisetzung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird im Anschluss an den zeitlich letzten Schritt des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens, das heißt nach dem Pasteurisier- oder Homogenisier-Schritt (b) oder (c) ein Schritt (d) zur Sterilisierung der homogenisierten Ausgangskomponenten durchgeführt. Sofern die erhaltene Enteral-
5 lösung nach dem Pasteurisieren oder Homogenisieren in sterile Gefäße abgefüllt wird, kann auf den abschließenden Sterilisierschritt (d) verzichtet werden.
10

Erfindungsgemäß kann auch vorgesehen sein, das Produkt nach der Pasteurisierung und Homogenisierung zu trocknen, insbesondere zu sprühtrocknen und gegebenenfalls zu agglomerieren. Vor dem Gebrauch
15 wird das erhaltene Pulver durch Auflösen in Wasser rekonstituiert.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst diese eine Enteralnahrung mit 70
20 bis 80 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht der Gesamtlösung oder -suspension) Wasser.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung umfasst diese eine Enteralnahrung mit 1
bis 3,5 Gew.-% Stickstoff-haltiger Komponente (be-
25 zogen auf das Gesamtgewicht der Enteralnahrung).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft diese eine Enteralnahrung mit 2 bis 4,5 Gew.-% Fett (bezogen auf das Gesamtgewicht der Enteralnahrung).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft diese eine Enteralnahrung mit 6 bis 11 Gew.-% Kohlenhydratkomponente (bezogen auf das Gesamtgewicht der Enteralnahrung).
5 In bevorzugter Ausführung beträgt der Isomaltulosegehalt von 1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 15 Gew.-% (bezogen auf das Gesamtgewicht der Lösung oder Suspension).

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung weist die Enteralnahrung, insbesondere die Enterallösung, einen pH-Wert von 2 bis 10, insbesondere 2 bis 7 auf.
10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform beträgt (in Bezug auf den Gesamtenergiegehalt) der Fettgehalt, insbesondere Triglyceride, 3 bis 60 %, der Gehalt an Stickstoff-haltiger Komponente 10 bis 35 % und der Gehalt an Kohlenhydraten 5 bis 87 %.
15

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform liegt die Osmolalität gleich oder unter 350 Milli-osmal.
20

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird als Fett ein pflanzliches Fett, insbesondere ein pflanzliches Öl, zum Beispiel Maisöl, Kokosöl, Sojaöl oder Sonnenblumenöl oder Mischungen davon verwendet. Selbstverständlich ist es auch möglich, andere Fettkomponenten, insbesondere synthetische Öle zu verwenden.
25

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform werden als Stickstoff-haltige Komponente hydrolysiertes Lactalbumin, hydrolysierte Molke, saure Molke,
30

Käsemolke, Casein, hydrolysiertes Casein, Caseinate, hydrolysiertes Sojabohnenprotein oder/und freie Aminosäuren verwendet. In bevorzugter Ausführungsform werden Stickstoff-haltige Komponenten verwendet, die Proteine pflanzlicher Herkunft darstellen oder davon hergestellt werden. Erfindungsgemäß können beispielsweise Proteinhydrolysate von Raps, Bohne, Weizen, Sesam oder Erbse verwendet werden. Selbstverständlich können auch Mischungen solcher Hydrolysate eingesetzt werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass die Ausgangskomponenten des Schrittes (a) auch Geschmacksstoffe, Puffer, Salze, Konservierungsstoffe, Geruchsstoffe, weitere Süßungsmittel, Mineralien, Vitamine, Ballaststoffe, nahrungsmittelverträgliche Säuren, Spurenelemente, Elektrolyte und/oder Emulgatoren, pharmazeutisch wirksame Substanzen, Antibiotika, Antioxidantien etc. umfassen.

Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

Die Erfindung wird anhand des folgenden Beispiels näher erläutert.

Beispiel:

Herstellung und Sterilisation einer Enterallösung mit Palatinosezusatz

A) Die Lösungskomponenten gemäß nachstehender Rezeptur (Abschnitt B)) werden in einem Becherglas in der Reihenfolge Salze, Vitamine, Kohlenhydrate und

abschließend Proteine in einer Vorlage in Wasser aufgenommen und mittels eines Ultra-Turrax-Rührwerkes homogenisiert. Die homogenisierte Masse wird dann mittels einer Pumpe durch die Versuchsanlage gefördert. Die Versuchsanlage ist aus den Abteilungen Zulauf, Vorwärmer, UHT-Erhitzer, Heißhalter, Kühler und Auslauf zusammengesetzt. Es handelt sich um eine indirekte, mit Dampf beheizte UHT-Anlage, die üblicherweise für die UHT-Erhitzung von Milch eingesetzt wird. Die Verweilzeit im Heißhaltesystem wird durch die Pumpenförderleistung variiert. Mittels der UHT-Anlage wird die erfindungsgemäße Pasteurisierung gemäß der aus der folgenden Tabelle hervorgehenden Versuchs-Zeiten und -Temperaturen durchgeführt.

Der analytische Nachweis der Kohlenhydratbestandteile erfolgt mittels High Performance Anion Exchange Chromatography (HPAEC) mit NaOH als Eluent und amperometrischer Detektion.

20 Ergebnisse:

	Ansatz 1	Ansatz 2	Ansatz 3
T [°C]	130	135	140
t [sek]	50	30	10
	(Referenz)		
Isomaltulose [g/kg]			
Lösung vor dem UHT-Schritt	101,07	100,23	100,07
Lösung nach dem UHT-Schritt	43,20	48,32	57,09
Isomaltuloseabbau [%]	66	52	43

Die erhaltenen Keim- und Virenzahlen waren in allen drei Ansätzen im Wesentlichen identisch. Der Isomaltuloseabbau war jedoch bei dem erfindungsgemäßen Vorgehen (Ansätze 2 und 3) deutlich gegenüber einem
5 Kontrollansatz mit reduzierter Temperatur und längerer Pasteurisierzeit reduziert.

B) Rezeptur mit Isomaltulose

	Rohstoff	Kg/100kg
	Wasser	76,379001
10	Isomaltulose	10,000000
	Glucidex 12 Maltodextrin 10 DE	5,295000
	Calciumcaseinat, sprühgetrocknet	3,400000
	Fettmischung, Standard	3,110000
	Natriumcaseinat, sprühgetrocknet	0,900000
15	Kaliumchlorid	0,185500
	Emulgator Myverol 18-0, des. Monoglycerid	0,125000
	Tri-Kaliumcitrat, 1-Hydrat	0,110000
	Kaliumdihydrogenphosphat, K11-01	0,105000
	Emulgator Halocithin 02-F	0,080000
20	Tri-Natriumcitrat Dihydrat, Grad 6090	0,080000
	Tri-Calciumphosphat	0,060000
	Glucidex 21 Maltodextrin 20 DE	0,044122
	Magnesiumoxid, schwer	0,040000
	Kaliumdihydrocitrat Anhydrat	0,030000
25	Cholin-bitartrat, beschichtet	0,022000
	Vitamin C, pulverisiert	0,013600
	Eisen-II-Lactat	0,005000
	Zinksulfat-1-Hydrat	0,002750
	Natriumchlorid	0,002000
30	Nicotinamid	0,002000
	Antioxidanz Ascorbylpalmitat	0,001500

	Vit. A-Acetat 325	0,001400
	Kaliumjodid, 1% I Verreibung	0,001150
	Cu-II-Gluconat	0,000845
	Mn-II-Sulfat-1-Hydrat	0,000715
5	Ca-D-Pantothenat	0,000550
	Natriummolybdat 1% Molybdän Verreibung	0,000500
	Vitamin D3	0,000450
	Natriumfluorid	0,000400
	Natriumselenit 1% Selen Verreibung	0,000300
10	Vitamin B12 0,1%	0,000240
	Chrom-III-Chlorid 1% Chrom Verreibung	0,000225
	Vitamin B6-HCl	0,000225
	Vitamin B2	0,000187
	Vitamin B1-HCl	0,000150
15	Vitamin K1 5% SD	0,000060
	Folsäure	0,000024
	Biotin, d	0,000006
	Summe	100,000000

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Isomaltulosehaltigen Enteralnahrung umfassend die Schritte

5 (a) Bereitstellen der Ausgangskomponenten Wasser, Fett, Stickstoff-haltige Komponente und Kohlenhydrate unter Einschluss von Isomaltulose, und

10 (c) Pasteurisieren der Ausgangskomponenten für 10 bis 30 Sekunden bei Temperaturen $\geq 135^{\circ}\text{C}$, wobei vor oder nach dem Pasteurisieren die Ausgangskomponenten in einem Verfahrensschritt (b) homogenisiert werden.

15 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei im Anschluss an den letzten Verfahrensschritt des Verfahrens nach Anspruch 1 ein Schritt (d) zur Sterilisierung der homogenisierten und pasteurisierten Ausgangskomponenten durchgeführt wird.

20 3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Pasteurisierungstemperatur bei 135°C bis 137°C liegt.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Nahrung in flüssiger Form, insbesondere in Form einer Lösung oder Suspension vorliegt.

25 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Stickstoff-haltige Komponente mindestens ein Protein, mindestens ein Peptid, mindes-

tens eine Aminosäure, ein Gemisch von Aminosäuren oder ein Protein- oder Peptid-Hydrolysat oder ein Gemisch von mindestens zwei der vorgenannten Komponenten ist.

5 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Stickstoff-haltige Komponente Sojabohnenproteinhydrolysat, Caseinat, hydrolysiertes Casein, Casein hydrolysiertes Molkenprotein, hydrolysiertes Lactalbumin, oder ein Gemisch davon ist.

10 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Fett in Form von pflanzlichem Fett, insbesondere pflanzlichen Ölen, vorliegt.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das pflanzliche Öl Maisöl, Kokosöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl oder ein Gemisch davon ist.
15

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei neben Isomaltulose als Kohlenhydrat Maltodextrine, Saccharose, Glucose, Fructose, Trehalulose, Invertzucker, Lactose, Lactit, Maltit, Erythrit, Xylit, Mannit, Sorbit, Lycasin, Isomalt, Maltose, Pektin, Stärke, hydrolysierte Stärke oder ein Zuckeralkohol oder Zuckeralkoholgemisch oder ein Gemisch davon eingesetzt wird.
20

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei die Isomaltulose das einzige Kohlenhydrat in der Enteralnahrung ist.
25

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Enteralnahrung, insbesondere einer Enterallösung, wobei dieses Verfahren durch eine besonders schonende Verarbeitung, insbesondere der in der Lösung vorhandenen Kohlenhydratkomponente, ausgezeichnet ist.